

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N^o
593

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GILLET

Né le 13 janvier 1908, à Brioules-sur-Bar (Ardennes)
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK

DANS LA MOLE HYDATIFORME

ET LE

CHORIO-ÉPITHÉLIOME MALIN DE L'UTÉRUS

Président : M. R. PROUST, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

1107



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550423_0032

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard GILLET

Né le 13 janvier 1908, à Brioules-sur-Bar (Ardennes)

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK

DANS LA MOLE HYDATIFORME

ET LE

CHORIO-ÉPITHÉLIOME MALIN DE L'UTÉRUS

Président : M. R. PROUST, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

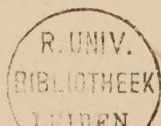
15, RUE RACINE, 15

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	PIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chair.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie .
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophthalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER	Clinique médicale.
LIAN	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER ..	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

FREY	Éducation physique
CHAILLEY-BERT, agrégé	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

*En témoignage de piété filiale et de
reconnaissance.*

A MA GRAND'MÈRE

A MA SOEUR BERNADETTE

A MES FRÈRES JACQUES ET ROGER

A MON AMI FRANÇOIS LE ROY

A MME ET M. GEORGES LE ROY

En témoignage de reconnaissance.

A M. MAURICE RACINE

Interne des Hôpitaux de Paris

A M. SAINT-PIERRE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR R. PROUST

*Qui a bien voulu accepter de présider
cette thèse.*

AUX MEMBRES DU JURY

A MONSIEUR CHIFOLIAU
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

*En témoignage de reconnaissance et de
profonde admiration.*

A MM. STÉVENIN, DE MASSARY, HERSCHER
Médecins des Hôpitaux de Paris

A MM. LARDENNOIS, BILLARD, LEFÈVRE, PÉRIN

Professeurs à l'Ecole de Médecine de Reims

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK
DANS LA MOLE HYDATIFORME
ET LE CHORIO-ÉPITHÉLIOME MALIN DE L'UTÉRUS

Introduction.

Cette thèse nous a été inspirée par le D^r CHIFOLIAU, chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis, dont nous avons été l'externe, et que nous remercions particulièrement de ses bons conseils. La brillante monographie de MERGER (thèse Paris, 1932) nous a été d'un précieux secours. Les diverses publications contemporaines françaises et étrangères nous ont fourni la majeure partie de notre documentation.

I

Difficulté du diagnostic et du pronostic de la mole et du chorio-épithéliome.

La mole hydatiforme et le chorio-épithéliome malin de l'utérus posent en clinique des problèmes diagnostiques et pronostiques extrêmement délicats.

La mole hydatiforme, maladie de l'œuf, est la dégénérescence kystique des villosités choriales, avec prolifération désordonnée de leur revêtement épithélial. C'est l'exagération de la tendance envahissante et proliférative physiologique du placenta.

Le développement de la mole commence comme celui d'un œuf normal, et l'on constate des signes d'une grossesse ordinaire ; mais bientôt apparaissent deux phénomènes anormaux :

En général, dans le courant du troisième mois, on voit survenir des hémorragies sans cause appréciable, parfois suivies d'un écoulement séreux. Ces hémorragies se reproduisent de plus en plus fréquentes, de plus en plus abondantes ; en même temps le ventre augmente rapidement de volume, beaucoup plus rapidement que dans une grossesse régulière, si bien

qu'au quatrième mois, le volume de l'utérus peut atteindre celui d'une grossesse à terme.

L'auscultation des bruits du cœur fœtal est négative, sauf dans les cas de mole incomplète, avec développement du fœtus.

Au toucher vaginal, on trouve un gros utérus dont le volume ne cadre pas avec l'âge de la grossesse, et d'une consistance molle particulière.

La mole s'accompagne parfois de kystes ovariens, en général bilatéraux, d'origine lutéinique,

Le diagnostic repose sur la triade symptomatique :

hémorragies,
développement exagéré de l'utérus,
consistance molle de l'organe.

Malgré toute l'importance de ces signes, le diagnostic est extrêmement difficile, même lorsqu'on songe à la possibilité de la maladie. Ce sont là des signes de présomption et le diagnostic ne peut être qu'un diagnostic d'impression clinique : la certitude manque.

Il s'en faut d'ailleurs de beaucoup qu'en pratique ces signes soient réunis. Les nombreuses observations relatées dans la littérature médicale montrent bien l'extrême difficulté de la discrimination de cette affection.

Les hémorragies utérines peuvent être minimes, ou même faire défaut ; et devant l'augmentation considérable et rapide de volume de l'utérus, on pense à une gemmellaire, à une grossesse normale dans un

utérus fibromateux, voire à un hydramnios aigu (TRILLAT et MICHON).

L'augmentation du volume utérin n'est pas non plus un signe constant ; il est des môles où le développement de l'utérus est peu accentué : les hémorragies font croire à un décollement partiel du placenta. D'autres fois, le volume utérin correspond exactement à l'âge de la grossesse ; et seule, la présence de quelques hémorragies, d'une albuminurie précoce et massive, attirent l'attention et font redouter une complication (TRILLAT et MICHON).

On a même rapporté des cas de grossesses molaires tolérées jusqu'à terme (VORON, GRIVET, RHEITER, TRILLAT et PLANCHER, PÉRY et FAVREAU) se comportant comme une grossesse normale.

Dans ces môles silencieuses, il n'y avait aucun suintement sanguin, et le volume utérin était sensiblement normal.

Quant au diagnostic de grossesse molaire arrêtée dans son évolution, il est impossible à faire avec l'arrêt d'une gestation normale.

En somme, le diagnostic de môle hydatiforme est très difficile à poser d'une façon ferme. Un seul signe est réellement pathognomonique ; c'est l'expulsion de vésicules molaires, prélude de l'avortement spontané, celui-ci se produisant en général vers le troisième ou le quatrième mois ; mais c'est là un signe tardif et bien inconstant, car l'expulsion spontanée peut tarder à se produire. Et pourtant, l'intérêt d'un diagnostic précoce est capital, non seulement à cause

des hémorragies qui peuvent être particulièrement graves par leur abondance ou leur répétition, mais encore et surtout à cause d'une complication redoutable qui vient parfois assombrir le pronostic de la môle : le chorio-épithéliome malin de l'utérus. Cette complication grave, pour rare qu'elle soit (5 % des môles) est toujours à redouter. Il est impossible, cliniquement de prévoir l'apparition de cette complication, d'établir un pronostic après l'expulsion d'une môle ; on en est réduit à suivre la malade de près pour dépister le moindre symptôme anormal.

Le chorio-épithéliome malin de l'utérus, ou placentaire, est une tumeur maligne d'origine fœtale, née aux dépens des éléments épithéliaux du chorion, syncytium et cellules de Langhans. C'est un cancer de la femme jeune, caractérisé par sa tendance particulièrement envahissante et proliférative.

Il succède toujours à une grossesse normale ou anormale. Cette affection, relativement rare, (1 sur 10.000 gestations) se rencontre après l'accouchement et l'avortement, mais c'est surtout après la grossesse molaire qu'on le trouve le plus fréquemment. Pour les classiques, les proportions sont les suivantes : 50 % de chorio-épithéliomes se rencontrent après une môle, 30 % après l'avortement, 20 % après accouchement.

POUR MERGER :

môle	64 %,
avortement	24 %,
accouchements	12 %.

Le rôle de la môle, à l'origine du chorio-épithéliome, est capital. A l'heure actuelle, d'ailleurs, on tend à considérer cette origine comme la seule véritable. Les antécédents de fausse-couche antérieure seraient rapportés à des expulsions de grossesse molaire méconnue, les antécédents d'accouchements normaux prêteraient à caution.

La symptomatologie de début est extrêmement réduite; ce sont les hémorragies qui constituent habituellement le premier symptôme. Survenant précocement, elles sont intermittentes et affectent l'allure de simples métrorragies. Plus tard, elles deviennent continues, accompagnées souvent d'écoulements saniemieux, fétides, traduisant l'infection surajoutée. L'examen local ne permet guère de constater qu'une certaine augmentation de volume de l'utérus, dont la surface présente parfois quelques irrégularités.

Ces hémorragies de début, si l'on ne connaît pas les antécédents de môle, n'ont rien de caractéristique et se rencontrent aussi bien dans la métrite hémorragique banale, et la rétention simple de villosités choriales.

Par la suite, bien entendu, le tableau clinique se complète. L'anémie et la cachexie apparaissent, rapidement progressives. Les métastases précoces sont communes et la tendance qu'ont les masses syncytiales à envahir les vaisseaux expliquent suffisamment cette particularité : métastases pulmonaires surtout, métastases vulvaires et vaginales, métastases cérébrales. Il est certain que lorsqu'un tel tableau

clinique se rencontre chez une femme jeune, même lorsqu'un antécédent de grossesse molaire n'est pas connu, le diagnostic de chorio-épithéliome malin est infiniment probable. Mais, à ce moment, l'avenir de la malade est bien compromis, les résultats post-opératoires sont dans ces cas, traités tardivement, bien médiocres.

Le diagnostic est impossible dans les formes atypiques, heureusement rares, lorsque l'affection, jusque-là latente, se manifeste par une complication ; péritonite généralisée ou inondation péritonéale, par perforation de la masse tumorale, métastases à distances pulmonaire (PICK), rénales (SCHMETZ), forme infectieuse simulant l'infection puerpérale.

En somme, le diagnostic de chorio-épithéliome est très difficile à faire de façon précoce, voire même impossible lorsqu'on ne connaît pas les antécédents molaires.

Lorsque cet antécédent est connu, on est réduit cliniquement à attendre l'apparition du symptôme anormal, pour pouvoir y penser.

Et pourtant, il y a un intérêt considérable à dépister cette affection, qui comporte une sanction thérapeutique immédiate, le plus précocement possible.

Divers critères de malignité ont été proposés pour éclairer le diagnostic du chorio-épithéliome, le pronostic de la môle : critère de malignité d'après l'existence et l'évolution des kystes ovariens lutéiniques, critère histologique.

Certains auteurs considèrent l'existence de kystes

de l'ovaire au cours d'une gestation molaire, comme un symptôme devant faire prévoir l'apparition d'un chorio-épithéliome (BAR, COTTALORDA, COVENTRY et JEMTEL), et recommandent même l'hystérectomie dans ces cas. Mais la majorité des auteurs, des plus anciens aux plus récents, n'accorde aucune valeur à cette constatation. La disparition complète des kystes après l'avortement, suivie de guérison, est rapportée dans de multiples observations (GOULLIoud, GILLES, POUGET, BEGOUIN, ANDERODIAS, POTOCKI, COMMANDEUR, LORiot, FRUHHOLZ).

D'autres auteurs pensent, avec BAR et LAFLOTTE, que lorsque les kystes persistent, augmentent ou apparaissent après un avortement molaire, il faut craindre le développement dans la cavité utérine d'un chorio-épithéliome greffé sur les débris molaires.

Cette opinion ne paraît pas fondée et est en contradiction avec l'observation courante. Des kystes peuvent apparaître ou des kystes déjà existants peuvent augmenter sans qu'un chorio-épithéliome en soit la conséquence nécessaire (BAILLAT et BALAY, LAFLOTTE, FRUHHOLZ, COUVELAIRE et LEVANT, DEVRAIGNE).

D'autre part, un chorio-épithéliome peut évoluer après une gestation, molaire ou normale, sans qu'on puisse observer à aucun moment de kystes lutéiniques des ovaires (JEANNIN).

Inversement, la régression des kystes après une expulsion molaire ne permet pas de poser un pronostic favorable, les kystes pouvant régresser, cependant

qu'un chorio-épithéliome apparaîtra secondairement, ainsi qu'il ressort des observations de LAFLOTTE, FAVREAU, PERY, WEILL-SPIRE et JEANNIN.

Le rapport est donc imprécis entre les éléments de la triade : môle, chorio-épithéliome, kystes lutéiniques des ovaires, au moins dans le sens de la malignité. Le critère fondé sur l'évolution des kystes est sujet à erreur.

Le critère histologique fondé sur l'examen de la môle ou sur les débris du curettage, ne paraît guère plus fidèle pour établir le pronostic de la môle et le diagnostic précoce du chorio-épithéliome.

Malgré les affirmations de ROUVILLE et SCHWEITZER, Von VELITZ, l'examen histologique de la môle expulsée ne permet pas de faire un diagnostic de malignité. D'ailleurs l'histologie a pu faire un diagnostic de bénignité ou de malignité, réprouvée par le clinicien ; les observations relatées dans la littérature médicale en témoignent (NATTAN, LARRIER et BRINDEAU, DEVRAIGNE et SUZOR, COUVELAIRE).

De même l'examen des débris du curettage pratiqué lorsqu'en présence d'une métrorragie anormale on soupçonne le développement d'un chorio-épithéliome, ne donne pas non plus de résultats probants (SCHLAGENHAUFER, LANGHANS, LITTAUER, PINTO, KROEMER, FRANKE, HITSCHMANN et CHRISTOFOLETTI, PROUST et BENDER, THALER, PAHL, COUVELAIRE, DEVRAIGNE, TRILLAT et MICHON, MAZER et EDEIKEN).

L'examen porte souvent sur un débris nécrosé, infecté ou trop superficiel et les erreurs sont nom-

breuses. Parfois on pense à une malignité qui n'existe pas, ce qui peut conduire à une opération inutile (VAUTRAIN, ZWEIPFEL, HANDFIELD, FAHLBURSCH); d'autres fois on pense à une fausse bénignité, ce qui peut mener à une abstention néfaste (GANSZ, MUNRO, KEN, HOLZAPPEL, GUÉRIN-VALMALE, SCHIMMEL, REEB, KAGAN, BONI, TOURNEU, MAZER et EDEIKEN).

Certains auteurs (ROUVILLE et SCHWEITZER) conseillent néanmoins les curettages répétés, voire même le curettage appuyé. C'est là une méthode qui n'est guère plus fidèle et qui est en tout cas dangereuse à cause de l'essaimage et des métastases qu'elle peut déclancher.

En somme, l'examen histologique ne peut donner une certitude; le verdict du microscope, dit PESTALOTTA, est sujet à erreur.

Jusqu'à présent, étant donné les résultats contradictoires fournis par l'examen histologique, attestant la faillite de ce critère, force était donc de s'en tenir à la clinique et de se contenter de suivre les malades régulièrement. Mais ces constatations apparaissaient parfois bien tardives eu égard à l'importance primordiale d'un diagnostic précoce, d'un pronostic sûr.

L'application de la réaction d'Ascheim et Zondeck à l'étude de ces deux affections a modifié le problème d'une façon considérable et apporté un élément de discrimination de la plus haute importance.

II

La réaction d'Aschheim et Zondek.

La réaction d'Aschheim et Zondek, découverte par ces auteurs en 1925, est une réaction employée couramment, à l'heure actuelle, pour le diagnostic précoce de la grossesse. Leurs recherches ont montré que l'urine de femme enceinte renferme un principe doué d'une action biologique, comparable à celle de l'hormone antéhypophysaire. Il exerce une forte stimulation des glandes génitales chez les animaux mâles et femelles, auxquels on l'injecte.

L'origine de ce principe actif de l'urine gravide, appelé Prolan, par ASCHHEIM et ZONDEK, Gravidine, Gonado-Stimuline par les auteurs français, est très discutée. Pour certains (ASCHHEIM et ZONDEK), il a une origine antéhypophysaire ; pour d'autres une origine exclusivement choriale. Il semble que la vérité soit dans la théorie mixte, qui admet que la sécrétion hormonale des villosités chorales déclenche une suractivité fonctionnelle de l'antéhypophyse.

ASCHHEIM et ZONDEK utilisaient, dans leur expérience princeps, comme animal réactif la souris

femelle impubère, âgée d'environ trois semaines et pesant 7 à 8 gr.

L'injection de 1 à 3 cmc. d'urine gravidique, en 10 injections réparties sur trois jours, permettait d'observer, après laparatomie, la réaction suivante :

Réaction I : maturité des follicules, ovulation, action œstrienne consécutive sur l'utérus et le vagin ;

Réaction II : formation de follicules hémorragiques sur les ovaires ;

Réaction III : corps jaune vrai aux stades avancés et faux corps jaunes par atrésie folliculaire.

La réaction I, due à l'hormone de maturation des follicules ou Prolan A, n'a rien de caractéristique, et est produite aussi bien par des injections d'urine riche en folliculine.

Seules les réactions II et III, dûes à l'hormone lutéinisante, sont réellement spécifiques de la grossesse.

Le plus gros ennui de cette méthode est qu'il faut recourir, dans beaucoup de cas (40 %), à l'examen histologique pour avoir une réponse nette. Néanmoins, ses auteurs se sont assuré que, dans 98 % des cas, le diagnostic biologique essentiellement basé sur l'examen histologique, est confirmé par l'observation clinique.

L. BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET ont repris, en 1928 et 1929, leurs expériences et se sont servis de la jeune souris mâle.

L'injection d'urine gravidique à des souris pesant

moins de 20 gr., ou mieux à des souriceaux impubères pesant de 7 à 10 gr. à raison d'une injection quotidienne sous-cutanée de 0,10 à 0,40 cmc. pendant 8 à 10 jours, donne les résultats suivants :

Développement du tractus génital particulièrement marqué au niveau des vésicules séminales. Ces organes s'hypertrophient considérablement, deviennent tumescents et se remplissent d'une sécrétion blanchâtre. Leur poids augmente en moyenne dans la proportion de 1 à 5.

Cette méthode, très sûre (100 % de résultats exacts basés sur 650 expériences), et n'exigeant qu'un seul animal par expérience, ne nécessite jamais de coupes histologiques. Ses résultats sont d'ordre macroscopique et pondéral. Malheureusement, le résultat n'est connu qu'au bout de huit à dix jours.

Un peu plus tard, en 1931, concurremment, A. BROUHA et FREIDMANN-LAPHAM, ont encore simplifié la méthode. Ils se servent, comme animal réactif, de la lapine, femelle à ovulation provoquée. Ces auteurs ont constaté que l'injection d'urine gravidique amène rapidement sur l'ovaire la formation de taches rosées, aisément visibles à l'œil nu, qui deviennent de plus en plus saillantes et ne tardent pas à prendre une teinte rouge, puis bleu-violet sombre. L'examen histologique montre qu'il s'agit de follicules hémorragiques. Les auteurs emploient l'injection d'urine intra-veineuse ; cette voie d'introduction agit de façon plus énergique et plus rapide.

La technique de la réaction est la suivante :

Il faut employer de préférence des lapines de deux à trois mois environ, isolées depuis quinze jours, dont les ovaires présentent des follicules de Graaf moyennement développés, et ne renfermant jamais trace de follicules hémorragiques. On s'assure de l'aspect des ovaires par une laparotomie exploratrice latérale préalable.

On emploie l'urine du matin, purifiée par filtrage sur bougie et barbotage dans l'éther.

L'injection se fait dans la veine marginale de l'oreille, avec une extrême lenteur, à la dose de 5 cmc.

Les ovaires sont en général examinés vingt-quatre heures après l'injection. Si la réaction est négative, leur aspect est tout à fait normal. Si elle est positive, on voit bomber à leur surface un ou plusieurs follicules hémorragiques. Ceux-ci se forment souvent de façon précoce (16 à 18 heures).

Toutefois, il arrive parfois qu'à la vingt-quatrième heure on ne remarque qu'un certain degré de turgescence et d'hyperhémie de l'ovaire, avec un développement marqué des follicules de Graaf. Dans ce cas, l'animal, réopéré vingt-quatre heures plus tard, après l'avoir de préférence réinjecté, présente souvent une réaction hémorragique intense.

Il est donc préférable de faire deux injections quotidiennes et de pratiquer la laparotomie le lendemain de la troisième injection.

Les résultats, d'après les expériences des auteurs, se montrent exacts dans la proportion de 100 %. Les

avantages de cette réaction sont, on le voit, multiples :

Elle ne nécessite qu'un seul animal par essai.

La réaction est macroscopique et de lecture extrêmement facile.

La réponse est obtenue très rapidement.

La réaction est positive dès le début de la grossesse.

Elle s'est toujours montrée régulièrement d'accord avec la clinique.

C'est cette réaction de Brouha-Freidmann qui est à l'heure actuelle utilisée couramment pour le diagnostic biologique de la grossesse.

L'expérience a confirmé sa grande valeur et son extrême sensibilité.

Dans un cas cité par A. BROUHA, la réaction a été positive vingt-quatre heures après les premières règles manquantes ; habituellement elle devient négative six à huit jours après l'accouchement.

Par la suite, le domaine de la réaction d'Aschheim et Zondek a considérablement augmenté et son étude s'est étendue à tous les cas se rapportant à la grossesse, qu'elle soit normale ou anormale. On a constaté que la réaction est positive chaque fois qu'il existe dans l'organisme des villosités chorionales vivantes, en contact avec la circulation maternelle.

C'est ainsi que dans l'avortement la réaction devient négative quelques jours après l'expulsion du produit

de la conception. Si elle reste positive, c'est qu'il subsiste du placenta en activité.

Dans les cas de mort du fœtus, la persistance d'une réaction positive traduit l'intégrité du placenta.

C'est ce qui explique que dans la grossesse extra-utérine les résultats sont inconstants, suivant que l'on a affaire à un œuf mort ou vivant. Dans un cas de grossesse extra-utérine observé par le D^r CHIFFOLIAU, la réaction était négative. Il s'agissait d'une grossesse extra-utérine dans son évolution.

Une des applications les plus récentes et les plus intéressantes de la réaction d'Aschheim et Zondek est son extension à l'étude de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome malin de l'utérus.

III

La réaction d'Aschheim et Zondek dans la môle et le chorio-épithéliome.

Les auteurs allemands sont les premiers qui, à la suite d'ASCHHEIM et ZONDEK, se sont appliqués à l'étude de la réaction dans la môle et le chorio-épithéliome. Il ressort de leur expérimentation, basée sur un grand nombre de cas, que la réaction est positive et même fortement positive dans ces deux affections. Traduisant la présence dans l'organisme de villosités chorales vivantes, elle est également positive, lorsqu'après hystérectomie pour chorio-épithéliome, il se produit des métastases locales ou à distance.

En octobre 1928, ASCHHEIM publia la première observation de réaction positive dans un cas de métastase de chorio-épithéliome dans le rein, dix-huit mois après l'hystérectomie.

ROESSLER, en 1929, rapporte le résultat de ses nombreuses observations et arrive aux conclusions suivantes :

1^o Fixation de l'hormone antéhypophysaire par la môle et le chorio-épithéliome ;

2^o Après extirpation de la môle, s'il y a persistance d'épithéliome chorial dégénéré ou non, la réaction reste positive ;

3^o Si, après l'extirpation d'un chorio-épithéliome il se produit des métastases, la réaction est positive, même avant les signes cliniques ;

4^o Dans la môle et le chorio-épithéliome, la réaction est plus positive que dans la grossesse normale ;

5^o La réaction disparaît une à deux semaines, exceptionnellement un mois après l'expulsion de la môle. Elle persiste un peu plus longtemps après l'hystérectomie pour chorio-épithéliome, à cause de la concentration très élevée.

Il met ainsi en relief la valeur de la réaction tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue pronostique.

SCHULTZE et RHONOF, en 1930, rapportent 90 cas où ils ont pratiqué la réaction.

Dans 79 de ces cas, il s'agissait de grossesse utérine ou extra-utérine.

Six réactions ont été pratiquées dans les suites de couches.

Il y avait 5 cas de môle et de chorio-épithéliome :

1^{er} CAS : femme de 30 ans, multipare.

Quatre mois après une absence de règles, la malade fait une chute ; un mois plus tard, se produit un avortement molaire spontané.

La réaction d'Aschheim et Zondek, pratiquée à ce moment, est fortement positive. Curage digital.

Deux mois après, la réaction est devenue négative, coïncidant avec un bon état général.

2^e Cas : Femme de 44 ans. Onze enfants.

Avortement molaire spontané.

La réaction est pratiquée avec 8 cmc. 8 d'urine et est négative.

Douze jours plus tard, la réaction est encore négative.

Cliniquement, guérison.

3^e Cas : Femme de 22 ans, secondipare.

Le 11 mars, avortement molaire, suivi de curage.

En mai, devant la persistance des hémorragies, on fait le diagnostic de chorio-épithéliome.

La réaction d'Aschheim-Zondek est fortement positive.

Hystérectomie totale.

Dans les suites opératoires se produisent des métastases pulmonaires, diagnostiquées radiologiquement.

Un mois et demi après, la réaction est encore positive.

Deux mois après cette réaction, mort par métastase cérébrale.

4^e Cas : Femme de 25 ans.

Curettage pour môle le 28 mai 1929.

Dans la deuxième moitié de mai, métrorragie.

Le 1^{er} juin, un curettage pratiqué ramène quelques débris molaires.

Deux jours après, la réaction d'Aschheim-Zondek est positive.

Quatorze jours après, on sent à droite de l'utérus une petite tumeur.

La réaction est encore positive le 18 juin. Laparotomie.

On trouve un chorio-épithéliome, dont le diagnostic est confirmé par le laboratoire. Hystérectomie.

Ultérieurement se produit une tumeur de l'aile iliaque droite

traitée par les rayons X. Quatre mois plus tard, la réaction est sept fois consécutivement positive.

Six mois après, une toute dernière réaction est négative macroscopiquement, légèrement positive microscopiquement.

Cette rémission de la concentration hormonale doit être considérée comme d'un bon pronostic. En effet, cliniquement, bon état général. Malade encore en observation.

5^e CAS : Femme de 24 ans. Primipare.

Le 11 juin 1929, curettage pour môle. Le 24 juillet, une réaction qui se montre positive conduit à une révision utérine.

Le 7 août 1929, l'hystérectomie montre un chorio-épithéliome. La réaction pratiquée deux fois en quinze jours est positive.

Trois mois plus tard, la réaction devient négative, coïncidant avec une guérison clinique.

SCHULTZE et RHONOF terminent en insistant sur la grande valeur pronostique de la réaction :

Si la réaction, après être restée longtemps positive, devient négative, on peut pronostiquer la guérison.

Si, plusieurs mois après l'intervention, la réaction persiste positive, même si cliniquement il est permis de croire à la guérison, il faut rechercher une métastase latente. Le seul fait que la réaction est positive, aggrave le pronostic. Il est toutefois des cas où la réaction persiste longtemps : six mois dans un cas de SCHULTZE et RHONOF.

ERHARDT, la même année, rapporte quelques observations où la disparition de la réaction coïncidait avec la guérison clinique :

1^{re} OBSERVATION

Femme 23 ans, quatripare.

Vomissements incoercibles. La laparotomie montre des kystes lutéiniques des ovaires et on enlève par curage de l'utérus une môle.

La réaction à ce moment est fortement positive.

Au vingt-neuvième jour. R. II devient négative.

Au quarante-troisième jour, R. I devient négative à son tour.

2^e OBSERVATION.

Femme de 28 ans. Quatripare.

Vomissements incoercibles.

Avortement molaire provoqué, réaction fortement positive.

Disparition tardive de la réaction au quarante-cinquième jour. Guérison clinique.

Il conclut que lorsque le temps de disparition de la réaction dépasse un mois, on peut supposer : soit une nouvelle grossesse, soit le développement d'un chorio-épithéliome.

FAHLBUCH va encore plus loin dans ses affirmations, tant est grande sa confiance dans la réaction, et diffère l'intervention devant un résultat négatif.

Après un avortement suivi de curettage, se produisent des hémorragies répétées. Un mois après, deuxième curettage. L'examen des débris, examinés par un histologiste compétent (MEYER) révèle un chorio-épithéliome.

Mais comme le test biologique est constamment négatif, on diffère l'intervention.

La malade se maintient en bonne santé depuis un an et demi.

A la suite de ces auteurs, de nombreux travaux ont été publiés en Allemagne, en particulier par BALKOW, FASOLD, HAUPT, SIEGMUND, NEUMANN.

De leur côté, les auteurs Américains et Anglais poursuivent des recherches analogues et aboutissent à des conclusions identiques.

Le cas rapporté par MAZER et EDEIKEN, de Philadelphie, est caractéristique :

Mme J. T..., 36 ans, tertipare.

En juillet 1930, expulsion provoquée d'une môle. Devant des métrorragies persistantes, le 11 octobre 1930 on pratique un curettage.

En décembre, nouveau curettage et application de radium intra-utérin. Par la suite, les règles sont normales pendant dix-huit mois.

Le 26 mai 1932, quinze jours après un retard de règles, la malade est examinée pour des hémorragies utérines, avec douleurs pelviennes. Utérus mou, petite masse dans la corne gauche. On pense à une grossesse tubaire interstitielle et on opère.

A l'intervention, on trouve, au fond de l'utérus, près de la corne gauche, un chorio-épithéliome typique dont le microscope confirme la réalité.

Quelques jours après, la radio montre deux métastases dans le sommet du poumon gauche ; la réaction d'Aschheim-Zondek est positive avec 1 cmc. d'urine.

Radiothérapie des poumons et du pubis.

Des radios successives montrent la diminution progressive des nodules pulmonaires. Le 12 décembre 1932, disparition d'un nodule, diminution de moitié de l'autre.

Parallèlement, on constate la diminution progressive de la réaction, des quantités croissantes d'urine étant nécessaires pour obtenir un résultat positif.

MAZER et EDEIKEN concluent à la faillite de l'examen histologique pour le diagnostic précoce du chorio-épithéliome et à la grande valeur de la réaction d'Aschheim-Zondek pour le pronostic post-opératoire.

ALFIERI est encore plus catégorique. Pour lui, la persistance de la réaction positive, après un avortement molaire, doit conduire systématiquement à l'hystérectomie.

Les conclusions de MACK et CATHIERWOOD, SCHOENECK, MAYES, BROWNE, BORRAS, GARCIA PASTOR, MARSALECK, MASAZZA, SHIRAI, VOZZA, sont identiques.

A la suite des Allemands, de nombreux travaux français se sont succédé.

REEB, en 1930, après avoir constaté l'impossibilité de faire histologiquement le diagnostic de malignité de la môle, et la grande difficulté du diagnostic précoce du chorio-épithéliome par l'examen des débris du curettage, affirme sa foi en la grande valeur de la réaction d'Aschheim-Zondek et rapporte les deux observations suivantes :

1^{re} OBSERVATION

Secondipare de 29 ans.

Expulsion d'une môle le 29 juin 1930. Révision utérine.

Six jours après, un curetage ramène quelques débris de caduque. Quitte le service sept jours après.

Le 22 juillet, une réaction d'Aschheim-Zondek est négative, coïncidant avec un état de guérison clinique.

2^e OBSERVATION

Femme de 28 ans, 5 enfants.

Dernier accouchement normal le 7 avril 1929. En mars 1930, premières règles normales.

Au début de juin, forte hémorragie. Le 20 juin, un curetage ramène des débris de tissu lardacé suspect, dont le laboratoire ne peut fixer la nature exacte. Une réaction d'Aschheim-Zondek est négative et permet d'exclure le diagnostic de chorio-épithéliome. Mais persistance de métrorragies.

Nouveau curetage le 27 juin, qui ramène peu de chose.

Le 17 juillet, réapparition des métrorragies. Troisième curetage. La réaction d'Aschheim-Zondek est négative et incline à la temporisation.

De fait, la réaction n'a pas été en défaut, car deux mois après, la malade revient, pensant être enceinte. En effet, il y avait une grossesse au début, qui s'est terminée cinq semaines plus tard par une fausse-couche.

La même année, GINGLINGER rapporte quelques observations mettant en valeur le rôle de la réaction. L'une de ces observations est au plus haut point caractéristique ; nous la rapporterons plus loin.

PIGEAUD cite le cas d'un chorio-épithéliome diagnostiqué par la réaction d'Aschheim-Zondek.

Quinze jours après un curettage pour môle, la réaction est positive. Vingt-cinq jours plus tard, hystérectomie, qui montre l'existence d'un chorio-épithéliome. Peu de temps après la réaction devient négative.

Il semble, dit-il, qu'on puisse en tirer un élément de pronostic favorable.

En effet, l'intervention date d'un an et demi, l'évolution semble avoir confirmé le pronostic.

MERGER, dans sa thèse, rapporte 2 cas instructifs :

Dans l'un de ces cas (LEMELAND), après expulsion d'une môle, persistance du mauvais état général.

Réaction de Brouha-Hinglais positive ; l'hystérectomie montre un chorio-épithéliome.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'un chorio-épithéliome opéré le 7 février 1931. Des réactions de Brouha-Hinglais pratiquées le 24 février et le 12 juin, furent toutes deux négatives, coïncidant avec une guérison clinique parfaite.

BOURG, en 1932, résume ses conclusions de la façon suivante :

1° Si quinze jours après un curettage pour môle, la réaction persiste, il se peut qu'il y ait simplement rétention de vésicule.

Une réaction qui reste fortement positive après quinze jours nécessite une nouvelle vérification utérine et pose la question de l'éventualité de l'hystérectomie.

Ici, la clinique doit aider le laboratoire. Si on trouve une involution insuffisante de l'utérus, une irrégularité des parois, un suintement hémorragique ou purulent du col, il faut faire l'hystérectomie.

2° Si la réaction persiste plusieurs mois après le curettage, il peut s'agir d'une persistance simple ou d'un chorio-épithéliome ;

3° La réapparition tardive de la réaction, après une ou plusieurs réactions négatives en dehors de toute nouvelle grossesse, décèle soit une récidue par persistance de quelques villosités, soit plutôt un chorio-épithéliome ;

4° Une réaction négative persistant depuis plus de six mois après la guérison clinique, indique la disparition définitive de la môle.

Toutefois, elle n'exclut pas de façon certaine la possibilité d'un chorio-épithéliome d'apparition tardive.

C'est aussi l'opinion de VIGNES et MAHON.

KELLER accorde une grosse valeur pronostique à la réaction et étaye sa conviction sur l'observation suivante :

Femme de 32 ans, trois enfants.

Accouchement normal en février 1931. Hémorragies en avril, examen le 4 juin :

Gros utérus, curettage, le diagnostic étiologique est celui de chorio-épithéliome malin.

Les réactions d'Aschheim-Zondek pratiquées le 15 juin, le 22 juin et le 6 juillet, sont toutes positives.

On extirpe par la suite une métastase vaginale. Peu de temps après, la réaction est encore positive. Nouvelle métastase. On traite par les rayons X. Au bout de quelques semaines, le test devient négatif. Grosse amélioration clinique.

GONNET, DARGENT et MOREL, à propos d'un cas de péritonite généralisée mortelle par perforation d'un chorio-épithéliome disent : « On ne saurait trop conseiller la pratique très précoce de la réaction d'Aschheim-Zondek dans des suites de couches hémorragiques ou infectieuses, même si elles semblent justifiables du simple curage ou de l'expectative ».

*
* * *

Nous allons rapporter quelques-unes des observations les plus caractéristiques qui mettent bien en relief la valeur de la réaction d'Aschheim-Zondek dans la môle et le chorio-épithéliome malin de l'utérus.

OBSERVATION I

A. Ginglinger, Strasbourg 1930 (Observation résumée).

Malade de 39 ans, rentre le 29 avril 1930, avec le diagnostic de môle pour laquelle on pratique une césarienne basse.

La malade sort le 15 mai apparemment guérie.

Le 15 juillet, elle revient consulter et se présente dans un bon état général. Du 4 au 8 juillet, elle a présenté des pertes de sang analogues aux règles. En apparence, tout est normal.

On pratique cependant une réaction d'Aschheim-Zondek avec la souris, qui se montre fortement positive.

On pratique un toucher vaginal qui montre un utérus un peu gros, mais dur, les annexes sont normales.

Au spéculum, en exprimant légèrement le museau de tanche, on fait saillir quelques stries de sang qui seraient passées inaperçues si l'on n'avait été incité à les rechercher très soigneusement par suite de la réaction positive.

Il peut s'agir :

soit d'une grossesse,

soit de restes utérins de môle ou d'une métastase molaire,

soit d'un chorio-épithéliome.

Nous écartons le diagnostic de grossesse à cause des pertes du début de juillet et de la dureté du col. Nous écartons la possibilité de restes de môle, étant donné que l'utérus avait été soigneusement vidé.

Les glaires sanguinolentes font penser à un chorio-épithéliome et non à une métastase de môle.

Le 5 août, on pratique un curettage, les débris prélevés sont envoyés au laboratoire qui confirme le diagnostic de chorio-épithéliome.

Le 11 août, une hystérectomie pratiquée montre un chorio-épithéliome typique de l'utérus.

Deux mois après, la réaction d'Aschheim-Zondek est devenue négative, la malade est guérie.

Dans cette observation, la réaction d'Aschheim-

Zondek, malgré l'apparence d'un bon état général, a permis de faire le diagnostic précoce de chorio-épi-théliome latent. Après l'hystérectomie, la réaction d'Aschheim-Zondek négative permet de faire un bon pronostic.

OBSERVATION II

Professeurs Guérin, Valmade, Verdeuil. Marseille, 1932.

(Observation résumée).

Mme G..., 26 ans, secondipare.

Entre à la clinique obstétricale le 17 mai 1932.

En 1928, elle a présenté une grossesse interrompue spontanément à six mois, sans qu'on ait pu préciser la cause de l'avortement.

La malade qui est enceinte de deux mois et demi, rentre dans le service pour des pertes de sang. Elle présente, en outre, quelques signes de toxémie : diurèse réduite, pouls à 110, vomissements répétés, anémie. La température est à 37°7. Un Bordet-Wassermann pratiqué à ce moment est négatif.

A l'examen on trouve un utérus développé exagérément et d'une mollesse anormale.

On pose alors le diagnostic de grossesse molaire, et devant la menace d'une anémie croissante, on se décide à intervenir.

Le 7 juin, pose de lamineaires.

Le 8 juin, expulsion d'une môle pesant 705 gr. (injection intra-utérine, écouvillonnage de gaze iodée).

Les suites opératoires immédiates sont bonnes, mais dès le 12 juillet le pouls monte à 120, tandis que la température

s'élève à 39°4. Un petit suintement sanguin apparaît. L'état général est déficient.

A l'examen, l'utérus est douloureux, mais la sensibilité particulière du petit bassin rend l'examen difficile et imparfait. On suspecte néanmoins une dégénérescence chorio-épithéliale.

Mais la difficulté du diagnostic est d'autant plus considérable qu'il s'est produit concurremment un début d'angine avec courbature et qu'il existe un abcès, séquelle d'injection sous-cutanée défectueuse.

On essaie de procéder par élimination. Des séro-diagnostic de Widal-Wright, la recherche des hématozoaires, l'analyse de l'expectoration, sont négatifs.

C'est alors qu'on pratique la réaction de Brouha qui, en quarante-huit heures, se montre ultra-positive : présence de follicules hémorragiques sans congestion de l'appareil génital.

Le diagnostic de chorio-épithéliome se confirme, et l'on intervient le 23 juillet. Hystérectomie.

On trouve, en pleine paroi utérine, 5 noyaux cancéreux de la grosseur d'une bille, dont 2 en voie de nécrobiose.

Le laboratoire confirme le diagnostic. L'ovaire gauche est augmenté de volume, l'ovaire droit est kystique.

Les suites opératoires sont excellentes, la malade sort le 17 juillet.

Une réaction de Brouha, de contrôle, pratiquée le 7 septembre, se montre négative.

Dans cette observation, la réaction de Brouha a permis, devant les hésitations légitimes de la clinique, de poser avec certitude le diagnostic de chorio-épi-

théliome. La réaction de contrôle permet d'affirmer la guérison.

OBSERVATION III

Professeurs Guérin, Valmade et Verdeuil. Marseille, 1932.

(Observation résumée).

Mme M..., 29 ans, quatre enfants.

Avortement molaire le 25 mai 1932 (môle pesant 700 gr.).

Suites excellentes.

Au bout de deux mois, on pratique une réaction de Brouha, qui est négative.

Depuis, l'examen clinique n'a rien relevé de suspect. Guérison.

OBSERVATION IV

Davéo. Nice 1932 (Observation résumée).

Mme C..., 48 ans.

Quatre grossesses antérieures normales.

On est appelé à l'examiner pour l'ensemble de signes suivants :

Aménorrhée depuis quatre mois.

Bouffées de chaleur, constipation.

Augmentation de l'embonpoint.

Lourdeur dans le bas-ventre.

Au toucher vaginal, on trouve un col gros, ramolli, un gros utérus d'une mollesse exagérée.

La malade est mise en observation. Au bout de douze jours se produit un petit suintement sanguin. Vingt jours après, une hémorragie utérine plus abondante, précurseur d'un état de

travail, qui aboutit à l'expulsion d'une môle. Les suites sont normales.

Mais cinq semaines après, des pertes de sang se reproduisent.

Au toucher : l'utérus est un peu augmenté de volume, mou. On a l'impression d'une masse kystique à gauche.

Une réaction de Brouha, fortement positive, vient confirmer le diagnostic de chorio-épithéliome, que l'on enlève par hystérectomie.

Ici, la réaction de Brouha est venue confirmer le diagnostic clinique de dégénérescence chorio-épithéliomateuse.

OBSERVATION V

Mme Chevrel, MM. Bodin et Brault. Rennes, 1933.

(Observation résumée).

Mme D..., 25 ans, primigeste, pas d'antécédents pathologiques spéciaux.

La malade, qui a vu ses dernières règles le 8 mars 1933, est examinée le 4 juillet. Il existe peu de phénomènes sympathiques.

Au toucher vaginal, on trouve un utérus gravide, mais dont les dimensions sont nettement inférieures à celles d'une grossesse de trois mois.

Le 8 juillet, petite métrorragie.

L'utérus est toujours petit, on pense à la rétention d'un œuf mort.

Une réaction d'Achheim-Zondek, pratiquée le 28 juillet selon la technique de Brouha-Freidmann, est fortement positive. On pense donc que l'impression clinique est erronée.

Le 15 août, nouvelle perte de sang. L'utérus a encore diminué de volume.

Le 14 septembre, expulsion d'une masse du volume d'une grosse noix, d'aspect extérieur lisse. En l'ouvrant, on trouve de petites vésicules molaires flétries.

L'examen histologique confirme le diagnostic. Il s'agissait bien d'une rétention d'œuf molaire.

Le 15 novembre, une nouvelle réaction de Brouha-Freidmann, de contrôle, est négative.

Les auteurs concluent :

Signes cliniques d'arrêt de gestation avec réaction d'Aschheim-Zondek fortement positive, doivent faire penser à la môle hydatiforme. Dans un arrêt de gestation avec conservation de la vitalité du placenta, la réaction est aussi positive, mais beaucoup moins.

OBSERVATION VI

Trillat et Milliet. Lyon, 1933 (Observation résumée).

Mme X..., 26 ans, antérieurement deux enfants nés à terme, jamais de fausse-couche.

La malade, enceinte de trois mois et demi, rentre dans le service le 13 mai 1933, pour des pertes de sang continuelles survenues il y a deux mois.

Au toucher vaginal, on trouve un col ramolli avec un utérus gravide. Mais l'utérus présente un développement exagéré et une consistance molle, fluctuante, anormale. La hauteur utérine est de 15 cm.

La malade est mise en observation : la mollesse utérine persiste, il n'y a pas de troubles sympathiques.

On pense à l'existence d'une môle et, pour éclairer le diagnostic, on pratique le 22 mai une réaction d'Aschheim-Zondek. Celle-ci est fortement positive.

Comme le 31 mai, la situation demeure inchangée, on pose une sonde de Trillat.

Le 2 juin, expulsion d'une môle non embryonnée, pesant 270 gr. Le laboratoire montre qu'il s'agit d'une môle maligne.

Les suites opératoires sont normales. Une réaction d'Aschheim-Zondek, pratiquée avant le départ de la malade, est encore positive. Bien entendu, malade à surveiller.

Dans cette observation, la réaction d'Aschheim-Zondek a permis de poser avec certitude le diagnostic de môle. La réaction de contrôle étant encore positive, la malade est à surveiller de très près.

OBSERVATION VII

Fulconis. Alger 1933 (Observation résumée).

Mme M..., 34 ans, fait appeler le 26 mai 1933, pour des suites d'avortement anormalement hémorragiques.

Il y a six ans, accouchement normal. Jamais de fausse couche.

La malade, qui présentait un retard de trois mois, avec vomissements fréquents, présente le 19 mai 1933 des métrorragies douloureuses, suivies de l'expulsion d'un fœtus avec son placenta. Ceux-ci vus par une sage-femme ont été trouvés normaux.

Actuellement, la malade présente les signes suivants :

Pâleur, adynamie. Œdème des membres inférieurs. Pouls

rapide, température à 38°. En outre, métrorragies et vomissements.

L'utérus est volumineux, remontant jusqu'à l'ombilic, de consistance ligneuse. Au toucher vaginal, le col est entr'ouvert, ramolli.

On peut penser, soit à une grossesse gemellaire dans un utérus fibromateux avec expulsion de l'un des deux œufs, soit à une grossesse molaire en évolution, après avortement d'un œuf normal.

On pratique une réaction de Brouha-Freidmann, qui est fortement positive.

Les vomissements augmentent de fréquence, les métrorragies persistent abondantes.

On pratique un curage digital, qui ramène une môle de 500 gr. et un curettage prudent. Les suites sont excellentes. La malade quitte le service.

Vingt jours après, se produisent de nouvelles métrorragies qui deviennent rapidement inquiétantes. L'état général s'altère, l'utérus augmente, se ramollit ; il y a deux grosses masses annexielles.

On pense à un chorio-épithéliome, une hystérectomie pratiquée confirme le diagnostic. Les suites opératoires sont normales, la malade quitte la clinique au dixième jour.

Actuellement, sept mois après l'opération, la santé paraît excellente, la réaction de Brouha est négative.

Dans cette observation, la réaction de Brouha a permis de faire un diagnostic de môle, jusque-là hésitant. La réaction de contrôle pratiquée après

l'hystérectomie pour chorio-épithéliome qui est négative, permet de croire à la guérison.

OBSERVATION VIII

(Observation personnelle).

Mme H ., 22 ans, rentre dans le service du Dr Chifoliau, à Saint-Louis, le 30 octobre 1933, pour des pertes de sang, des douleurs et des vomissements.

La malade qui, jusque-là était bien réglée, présente un retard de deux mois et demi (dernières règles le 15 août).

Depuis quelques jours, elle présente des métrorragies de sang brun noirâtre, survenant à tous moments de la journée, d'abondance modérée. En outre, douleurs pelviennes très vives, avec exacerbation à type d'élancements, sans irradiations particulières. Vomissements fréquents.

L'examen révèle un abdomen saillant. Par le palper on perçoit une masse qui remonte jusqu'à l'ombilic, molle, sans fluctuations, mate, à convexité supérieure légèrement douloureuse.

Au toucher vaginal, on trouve un gros utérus, remontant jusqu'à l'ombilic, d'une mollesse particulière. La hauteur utérine est de 16 cm. 1/2. L'utérus est douloureux, et le toucher vaginal ramène un peu de sang ; le col paraît normal, les culs-de-sac sont libres.

Cet examen, pratiqué après un examen en ville, montre que l'utérus a augmenté considérablement de volume en peu de temps.

L'examen général ne révèle rien de particulier ; il n'y a rien de spécial dans les antécédents.

La malade qui, le lendemain de son entrée dans le service, présente une hémorragie assez abondante, est mise en observation.

Devant le tableau : gros utérus mou, beaucoup plus gros que ne le demande l'âge de la grossesse, métrorragies, douleurs, on pense à une môle (1).

Le 7 et le 8 novembre, pose de laminaires.

Le 9 novembre, avortement d'une môle hydatiforme.

Le 10, ascension thermique à 39° lavement huileux, quinine 1 gr. 50). Le 11, la température monte à 40° (septicémie).

Le 12 novembre, la température revient à la normale et s'y maintient. Les pertes diminuent tous les jours, les vomissements sont moins fréquents, l'hypogastre est légèrement douloureux.

La malade sort le 21 novembre 1933, apparemment guérie.

Elle revient dans le service le 5 décembre 1933, pour de nouvelles pertes de sang et des douleurs pelviennes.

Au toucher vaginal, on trouve un utérus un peu gros, douloureux, saignant. On pense alors à un chorio-épithéliome malin.

On pratique une réaction de Brouha-Hinglais, qui se montre négative et fait surseoir à l'opération.

Weill et Dufour, les 8, 9 et 10 décembre.

Pose de deux laminaires le 11 décembre, le 12 décembre curetage, qui ramène quelques débris (2). Le 16 décembre, une réaction de Hecht est partiellement positive. La malade quitte le service le 21 décembre ; une réaction de contrôle est négative.

La malade peut être considérée comme guérie.

1. Mais la certitude manque. Une réaction de Brouha-Hinglais se révèle fortement positive et vient affirmer le diagnostic de môle.

2. A l'examen histologique de ces débris on ne trouve pas de chorio-épithéliome.

Dans cette observation, la première réaction de Brouha, fortement positive, a permis de faire le diagnostic des môles. La deuxième réaction qui s'est révélée négative a permis d'éviter une hystérectomie inutile ; la suite des événements est venue confirmer les données du critère biologique.

OBSERVATION IX

(Observation personnelle).

Mme R. O..., 30 ans, rentre dans le service du Dr Chifoliau le 23 novembre 1931, pour des métrorragies.

Dans les antécédents, on note :

Premières règles à l'âge de 12 ans.

Un garçon de 5 ans né à terme. Cet enfant a présenté une paralysie faciale à l'âge de 2 ans. A cette occasion, un Bordet-Wassermann dans le sang, pratiqué chez l'enfant, la mère et le père, s'est révélé positif. Tous trois ont été traités énergiquement : cyanure, bismuth, sulfarsénol.

En 1928, fausse-couche spontanée de trois mois. Curettage. Mais à sa suite, persistance d'une légère salpingite droite douloureuse, avec pertes jaunâtres, état subfébrile. Traitée par injections vaginales et diathermie.

La malade voit ses dernières règles le 28 mai 1931.

Le 7 juillet, apparaissent de petites hémorragies utérines, avec des douleurs abdominales à type de coliques.

A l'examen, l'utérus et gros, le col ramolli, légèrement entr'ouvert. On pense à une menace de fausse-couche. Repos au lit. Amélioration.

Le 5 septembre, la malade ressent de violentes douleurs dans le bas-ventre, et expulse de gros débris au milieu d'une hémorragie assez abondante. Admise en clinique, on pratique un curetage digital. Au bout de quelques jours, la malade sort de la clinique.

Huit jours après, dans la nuit, nouvelle hémorragie très abondante. La malade rentre de nouveau en clinique où elle est mise en observation. La température s'élève à 38°, 39°, les métrorragies persistent.

Nouveau curetage le 25 septembre, qui ramène des vésicules molaires. La malade sort au bout de quinze jours, très anémiée.

Peu de temps après, le 10 octobre 1931, la malade présente encore une hémorragie utérine abondante. C'est à cette occasion qu'elle rentre dans le service du Dr Chifoliau le 23 octobre.

Les hémorragies persistent, accompagnées de débris comparables à des raisins secs, la température oscille autour de 37°6-37°8. A l'examen, l'utérus est volumineux, mou, le col entr'ouvert. Il n'y a pas de tumeurs ovariennes perceptibles cliniquement.

Etant donné les renseignements fournis par l'examen clinique et les antécédents de môle, on fait le diagnostic de chorio-épithéliome.

Après préparation au Weill et Dufour, dosage de l'urée sanguine (0,23), la malade est opérée le 29 octobre 1931.

Hystérectomie totale, drain vaginal, péritonisation, fermeture en trois plans sans drainage (il y avait une vascularisation très intense du ligament large).

A l'examen macroscopique de la pièce : pas de kyste lutéinique au niveau des ovaires. A la coupe de l'utérus, au niveau

du fond, paroi épaissie, infiltrée, avec présence de bourgeons placentaires.

L'examen de laboratoire confirme le diagnostic de chorio-épithéliome avec cellules plasmodiales typiques.

La malade sort le 11 novembre 1931 en parfait état de santé.

Le 1^{er} janvier 1932, ablation de bourgeons charnus de la cicatrice vaginale.

Revue le 3 octobre 1932, le 6 février 1933, le 12 juin 1933, le 22 janvier 1934, la malade paraît en bonne santé.

Néanmoins, une réaction de Brouha est pratiquée le 22 mai 1934 ; deux injections de 5 cmc. d'urine, pratiquées deux jours de suite, produisent la formation de follicules hémorragiques sur les ovaires de la lapine (ZEDEL).

Devant cette réaction positive, on suspecte, malgré le bon état général, la présence de métastases.

Une radiographie pulmonaire est pratiquée le 29 mai 1934 qui ne montre rien de suspect. L'examen local et général est négatif.

Une nouvelle réaction de Brouha est pratiquée le 30 mai 1934, qui se montre négative (ZEDEL).

Comment interpréter ces deux résultats contradictoires?

Bien que l'on n'ait pu trouver de fautes de technique dans la pratique de la réaction, une troisième réaction de Brouha est en cours. La suite des événements permettra d'éclaircir le problème.

Néanmoins, devant cette réaction que l'on peut qualifier de douteuse, on est enclin à suspecter une

possibilité de métastase latente. La malade est gardée sous une surveillance médicale étroite.

Cet ensemble de faits démontre bien la valeur de la réaction d'Aschheim Zondek, tant au point de vue diagnostique qu'au point de vue pronostique.

Mais la réaction est-elle constamment fidèle ?... N'existe-t-il pas des cas où elle puisse être en défaut ?

A ce sujet, REEB, NERSON et KLEIN rapportent deux observations :

Dans la première, il s'agit d'une femme de 26 ans, qui a présenté ses dernières règles trois mois auparavant.

L'utérus est gros, comme pour une grossesse de quatre à cinq mois et d'une mollesse exagérée. Il y a des hémorragies, pas de signes toxiques

La réaction d'Aschheim-Zondek est fortement positive avec un total de 1 cmc. 5 d'urine. On pense donc à une grossesse molaire. Mais, à l'évacuation utérine, on trouve un fœtus vivant, sans môle.

Dans la deuxième observation, il s'agit d'une multipare de 41 ans, qui a présenté ses dernières règles trois mois auparavant.

L'utérus a la taille d'une grossesse de cinq mois. Sa mollesse est exagérée ; il y a aussi des hémorragies.

La réaction d'Aschheim-Zondek est fortement positive, avec 6/10 de centimètre cube. Bien entendu on pense à une grossesse molaire, on pratique une éva-

cuation utérine, mais on ramène un fœtus sans dégénérescence molaire macroscopiquement décelable.

Il semble donc, dans ces deux observations, que la réaction fortement positive ait été en défaut. Mais les coupes histologiques montrent qu'on est en présence d'une activité particulière des villosités choriales, à caractère molaire, qu'on ne rencontre pas d'habitude dans les placentas de quatre et cinq mois.

ISRAËL et JABRE rapportent un cas de grossesse molaire arrêtée. On avait fait le diagnostic de grossesse normale arrêtée. Une réaction d'Aschheim-Zondek pratiquée se montre négative.

Il s'agissait d'une môle isolée depuis longtemps de l'utérus, sans échange avec l'organisme maternel. La réaction n'était donc pas en défaut.

LOWENSTEIN, BLEULER et PHILIPP rapportent 4 cas analogues.

Dans deux de ces observations, il s'agissait de grossesses molaires arrêtées, remontant à treize et quatorze mois.

Dans deux autres observations on était en présence de môles isolées de l'utérus par une couche de fibrine épaissie.

Les contradictions ci-dessus rapportées ne sont donc qu'apparentes, et si elles incitent à la prudence quant à l'interprétation des résultats, elles n'amoindrissent en rien la valeur de la réaction.

Actuellement, différents auteurs mettent au point une réaction quantitative, basée sur le dosage de la concentration hormonale et dont les résultats seraient d'une fidélité absolue.

IV

Méthode quantitative.

Dès le début de leurs travaux, les expérimentateurs avaient été frappés par l'intensité de la réaction dans les cas de môle et de chorio-épithéliome. Les premiers, ASCHHEIM et ZONDEK, avaient posé le principe d'une réaction quantitative, basée sur la détermination de la concentration du Prolan dans l'urine gravidique. Pour ce faire, ils se servaient de l'unité souris (u.-s.) qui correspondait à la plus petite quantité d'urine qui, injectée à la souris, produisait une réaction positive.

Dans la grossesse, la concentration variait de 4.000 à 6.000 unités-souris.

Dans la môle et le chorio-épithéliome, la concentration était cinq à dix fois plus élevée et variait entre 30.000 et 200.000 unités-souris.

ERHARDT trouve, dans 2 cas de môle, des concentrations de 260.000 et 520.000 unités-souris.

Mais la grande difficulté de cette méthode consistait dans l'appréciation, sur l'ovaire de la souris, de la réaction minimum.

L'apparition en 1931 de la réaction de Brouha-Freidmann est venue simplifier la question. La lecture du test était beaucoup plus facile à faire sur l'ovaire de la lapine, cette lecture étant macroscopique.

Différents auteurs se sont attachés à l'étude de cette méthode quantitative, en particulier HINGLAIS et BRINDEAU.

Ils emploient comme unité, pour le dosage de la gravidine, l'unité-lapine (U.-L. Brindeau) : c'est la plus petite dose d'hormone qui, en injections intra-veineuses chez la lapine de 2 K^o, fait apparaître en quarante-huit heures, au moins un point hémorragique sur l'un des ovaires. BRINDEAU et HINGLAIS emploient le sérum dont la concentration hormonale est constante. Toutefois, l'urine du matin à jeun possède sensiblement la même concentration, et on peut employer indifféremment sérum ou urine du matin.

Le principe de la méthode rapporté par VAYSSIÈRE, CHOSSON et DONNET, est le suivant : provoquer l'apparition d'une follicule hémorragique sur un ovaire, par injections de doses croissantes ou décroissantes d'urine du matin ou de sérum. Lorsque ce follicule est obtenu, on sait dans quelle quantité d'urine ou de sérum se trouve une unité-lapine Brindeau. Il est facile, par une simple règle de trois, d'obtenir la concentration par litre.

Ces auteurs ont établi une échelle de concentration hormonale divisée en quatre zones :

Première zone : de 0 à 100 unités-lapine Brindeau,

où les résultats sont incertains : aménorrhée, ménopause ;

Deuxième zone : de 100 à 800 unités-lapine Brindeau ; c'est la zone de grossesse interrompue et de grossesse probable ;

Troisième zone : de 800 à 1.000 unités-lapine Brindeau : zone de prudence ;

Quatrième zone : elle s'étend de 1.000 à 4.500 unités-lapine Brindeau ; c'est la zone de grossesse normale en évolution.

Dans une cinquième zone, partant de 20.000 unités-lapine Brindeau, on pourrait placer la môle et le chorio-épithéliome.

Voici deux observations qui montrent bien tout l'intérêt que l'on pourrait retirer de cette méthode.

1^{re} OBSERVATION.

Verdeuil, Plasse et Picaud. Marseille, 1934

(Observation résumée).

Mme M..., deux enfants, enceinte de deux mois et demi (dernières règles le 28 juin 1933) est examinée le 7 septembre 1933 à l'occasion d'un ensemble de signes qui l'avaient inquiétée : mauvais état général, amaigrissement, hémorragies, vomissements.

Au palper, la hauteur utérine est de 22 cm., l'auscultation est négative.

Au toucher : col ramolli avec très gros utérus. Il existe deux kystes ovariens.

Grosse albuminurie.

Devant ce tableau clinique : signes d'intoxication (albuminurie précoce, vomissements, amaigrissement), pertes sanguines avec hauteur utérine exagérée, kyste ovarien bilatéral, on pense à une môle hydatiforme.

La malade est mise en observation. En cinq jours, la hauteur utérine a augmenté de 2 cm.

On pratique alors la réaction biologique de Brouha-Hinglais, qui vient confirmer le diagnostic de môle : la réaction est positive avec 1/50 d'urine correspondant à une concentration hormonale aux environs de 50.000 unités lapine Brindeau.

On provoque l'avortement molaire. Curage utérin sous anesthésie générale ; les suites opératoires sont excellentes, la malade sort le 1^{er} octobre. Les kystes lutéiniques sont en régression.

Le 28 octobre, la réaction de Brouha est négative, on peut considérer la malade comme guérie.

2^e OBSERVATION.

Vayssièrè, Chosson et Donnet. Marseille, 1933.

(Observation résumée).

Mme B... entre à la clinique gynécologique le 10 octobre 1933. Régliée à l'âge de 13 ans, toujours normalement, pas de grossesse antérieure.

Dernières règles du 10 au 14 octobre.

La malade a présenté, du 10 au 31 août, des métrorragies. En septembre, reprise des métrorragies avec douleurs épigastriques. Du 8 au 9 octobre, perte de sérosité jaunâtre. Depuis quinze jours, douleurs dans la fosse iliaque droite, vomissements fréquents.

A l'entrée dans le service le ventre est gros et douloureux. On sent dans la fosse iliaque droite une masse du volume du poing, très dure.

Au toucher vaginal : col ramolli, corps globuleux dévié à droite, dépassant la symphyse de quatre travers de doigts. Les culs-de-sac sont libres et souples. Le Douglas est légèrement douloureux.

On avait pensé au début à une grossesse ectopique, à cause des signes subjectifs ; mais l'examen clinique du 12 octobre ne confirme pas ce diagnostic : grosse tumeur pelvienne, large de 16 cm., dépassant la symphyse de 22 cm., déviée à droite.

La hauteur exagérée de l'utérus (22 cm.), pour un retard de règles de trois mois et demi, fait rejeter l'hypothèse de grossesse utérine, se compliquant de décollement partiel du placenta.

On se pose alors la question de l'existence d'une grossesse molaire. Le 13 octobre, on pratique la réaction de Brouha avec 1/10 de centimètre cube d'urine ; la réaction est négative : il ne s'agit donc pas d'une grosse molaire vivante.

On pratique alors la réaction quantitative. Avec 2 cmc. 5 de sérum, on obtient le follicule hémorragique cherché. La concentration est donc de 400 unités-lapine Brindeau ; il s'agit d'une grossesse arrêtée.

De nouvelles réactions sont faites avec des doses décroissantes du 25 octobre au 8 novembre. Et on arrive à cette conclusion que le taux de concentration est inférieur à 100 unités-lapine Brindeau.

Par le toucher vaginal, on sent maintenant le corps utérin qui se sépare d'une volumineuse masse latérale droite, très dure.

Intervention le 16 novembre. On trouve une grossesse extra-

utérine ampullaire droite, avec un fœtus macéré de deux mois et demi.

Cette observation montre l'intérêt du dosage de la gravidine. On a pu établir facilement :

L'existence d'une grossesse ;

L'élimination d'une môle ;

L'interruption de la grossesse ;

Les taux décroissants de gravidine étaient parallèles à la décroissance de vitalité du placenta.

On voit tout l'intérêt que l'on peut retirer de cette méthode quantitative. Mais son étude est trop récente, les documents sont trop peu nombreux pour qu'on puisse en tirer une application pratique. Elle fait encore partie du domaine du laboratoire.

Conclusion.

1° La réaction d'Aschheim-Zondek, modifiée par BROUHA, FREIDMANN, HINGLAIS, est une réaction fidèle, qui fournit des renseignements de la plus haute importance pour le diagnostic et le pronostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome malin de l'utérus. Réaction rapide et sûre, elle mérite d'entrer dans le domaine de la pratique courante ;

2° Elle est toujours positive, et même très fortement positive dans tous les cas de môle vivante et de chorio-épithéliome.

La concentration varie entre 20.000 et 200.000 unités-lapine Brindeau ;

3° Lorsqu'on hésite à faire cliniquement le diagnostic de môle ou de chorio-épithéliome, une réaction fortement positive doit apporter la certitude ;

4° Une réaction qui persiste positive plus d'un mois après l'expulsion spontanée ou provoquée d'une grossesse molaire, doit faire suspecter l'apparition du chorio-épithéliome ;

5° La réaction permet, après l'hystérectomie pour chorio-épithéliome, de formuler un pronostic ;

Une réaction qui devient négative et qui persiste négative à des examens répétés pendant plusieurs mois, permet de croire à la guérison.

Une réaction qui se maintient positive à des examens répétés, ou qui, étant négative, redevient positive, doit faire rechercher des métastases latentes, même en présence d'un bon état général ;

6° La réaction permet encore d'apprécier le résultat du traitement radiothérapique post-opératoire : une concentration hormonale décroissante étant d'un bon pronostic ;

7° La réaction quantitative paraît être d'un grand intérêt, car elle permet de fixer le diagnostic de façon précise, par simple lecture des résultats de la réaction. Mais cette méthode n'a pas encore subi la critique de l'expérience ; elle n'est pas encore sortie du domaine du laboratoire.

Vu : le Président de la thèse,

R. PROUST.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Alfieri.* — In dis. Masazza (XXX^e Congrès Soc. ital., obst. et gyn., 1930).
- Aschheim et Zondek.* — Schwangerschaftsdiagnose ans dem Harn. (Klin. Woch., t. I, 1928, p. 89).
- Baillat et Balan.* — Môle hydatiforme et kystes lutéiniques des ovaires. Toulouse, 7 nov. 1928.
- Balkow.* — Chorionepithelioma and positive A.-Z. test (Zentrabl. f. gynak., 58, 158-164, 21 janvier 1933).
- Bar.* — Signification clinique des kystes lutéiniques des ovaires après l'évacuation d'une môle (Arch. mens. obst. et gyn., 1916, p. 49).
- Begouin et Anderodias.* — M. H. avec une hypertrophie kystique des ovaires, succédant à une hématoécèle avec kystes ovariens. Bordeaux, 27 janvier 1914.
- Bourg.* — Etude biologique de la môle et du chorioépithéliome (Réaction d'A.-Z.). (Revue fr. de gyn. et d'obst., 27-130, janvier 1932).
- Brouha (A.).* — Nouveau procédé de diagnostic biologique de la grossesse (Liège Médical, n° 19, 10 mai 1931).
- Browne.* — Proc. Roy. Soc. Med. Sect. obst. et gyn., 24, 84-88, oct. 1931.
- Commandeur.* — Dégénérescence kystique des deux ovaires et môle. Résorption complète des kystes. Lyon, 13 fév. 1920.
- Couvelaire.* — In thèse Davaris (M. H. et dégénérescence kystique des ovaires. Thèse Paris, 1915).

- Coventry.* — Lutein cystes accompanying hydatiform môle (Am. J. of obst. and gyn. Saint-Louis, décembre 1920).
- Devraigne et Suzor.* — Môle vésiculaire et chorio épithéliome. Paris, 8 févr. 1926.
- Ehrardt.* — Zentralblatt für gynak., 1930, n° 25, p. 1538 (Chorion-epitheliom und Schwangerschaftreaktion).
- Fahlbursch.* — Zentralb. f. gynak., 1930, n° 25, p. 1542.
- Fasold.* — Tinatana of ovary with metastases resembling chorionepithelioma as cause of pubertas precox with positive A.-Z. (Ztschr. f. Kinderk., 51, 519-526, 1931).
- Franke.* — Sur le chorionép. malin (Zentralb. f. gynak., 1903, Bd. 49, p. 63).
- Friedmann et Lapham.* — Am. J. of obst. a. gyn. March, 1931.
- Fruhinholtz.* — M. H. et kystes lutéiniques. Nancy, 1925.
- Gilles.* — Môle suivie de kyste de l'ovaire (S. obst. de Toulouse, 6 déc. 1920).
- Ginglinger.* — Soc. d'Obst. et de Gyn. de Strasbourg, 8 nov. 1930 (Bull., p. 99, 1931).
- Gonnet, Dargent et Morel.* — À propos d'un cas de péritonite généralisée mortelle, par perforation d'un chorio-épithéliome (Soc. Obst. et Gyn. de Lyon. Séance du 4 déc. 1933).
- Goullioud.* — Tuméfaction kystique des ovaires dans la môle (Lyon médical, 1906, p. 1247).
- Handfield.* — Chorio-ep. following vesicula mole (Roy. Soc. of med., mars 1916).
- Haupt.* — Chorionepithelioma und A.-Z. Reaktion (Zentralb. f. gynak., 54, 2260-2263, 6 sept. 1930).
- Hinglais, Brouha et Simonnet.* — C. R. Soc. Biol., t. XCXX, 1928, p. 1384 et VI^e Congrès des obstétriciens et gynécologues de langue française. Bruxelles, oct. 1929.
- Hitschmann et Christofolletti.* — Zur Pathologie und Klinik des malignen chorio-epit. (Wiener klin. Woch., 1911, nos 19 et 20).

- Holzappapel.* — Chorio-épithéliome. in (Monats., 1901, p. 718-785).
- Israël et Jabre.* — Bull. Soc. d'obst. et de gyn. de Paris, 1934.
Séance du 8 janvier 1934.
- Jeannin.* — F. clin. et évolution de la môle. Leçons du jeudi de Tarnier. Vigot, 1925.
- Jemtel.* — Tumeurs kystiques de l'ovaire et M. H. Première année médicale de Caen, juin 1920.
- Kagan.* — Zentralb. f. gyn., 1926, n° 45.
- Keller.* — Chorio-épithéliome et Rayons X ultrapénétrants (Bull. S. Obst. et Gyn., 21, 155, février 1932).
- Krœmer.* — Klinisch beobachtung uber Aetiologie und therapie des chor.-ep. (Deutsch. med. Woch., 1907).
- Langhans.* — Über die zellschrift menschlichen chorion (Beitrage für anatomie und embryologie, Bonn, 1882).
- Littauer.* — Beitrage zur frages de Malignität des chor.-ep (Arch. f. gyn., 1904, Bd 72, p. 294).
- Loriot.* — Contribution à l'étude des rapports entre la dégénérescence kystique lutéinique des ovaires et la M. H. Thèse Montpellier, 4 juin 1921
- Marsalek.* — A.-Z. Reaction in early diagnosis of pregnancy, chor.-ep. and its metastases (Bratsil lekar listy, n°s 526-532, oct. 1930).
- Mack et Catherwood.* — A.-Z. reaction in hydatiform and malignant chorionepithelioma (Am. J. obst. and gyn., 20, 670-673, nov. 1930).
- Masazza.* — Reazorni umorali nel chorio-epithelioma enzimorea-zione di Arvori Rebaudi reazione Zondek-Ashheim (Folia gyn., 28, 441-453, 1931).
- Mazer et Edeiken.* — Am. J. obst. and gyn. n° 2, août 1933.
- Merger.* — Thèse Paris, 1932.
- Nattan-Larier.* — M. H. avec hypertrophie kystique des ovaires, simulant une hématoécèle avec K. O. Bordeaux, 27 janvier 1914.

- Neumann.* — Valeur de la R. d'A.-Z. pour le diagnostic et le pronostic de la môle et du chorio-épithéliome (Arch. f. gynak., t, CXLVII, fas. 2, 24 nov. 1932).
- Pestalozza.* — Sul sarcoma deciduale (Arch. obst. et gyn., 1894, nos 11 et 12).
- Péry et Favreau.* — Un cas de môle extirpée au 8^e mois. Bordeaux, 4 mars 1924.
- Pahl.* — Beitrag zur Kasuistik des malignen chor. ep. (Med. klin., 29 janvier 1927).
- Pick.* — Zur frage des Eierskocks veral derungen bei Blasenmole (Berliner klin. Woch., 1897, nos 49 et 50).
- Pinto.* — Annali di obs. e. gyn., 1905, n° 1, p. 9.
- Potocki.* — M. H. et kyste de l'ovaire (Soc. obs. de Paris, 12 juillet 1920).
- Pouget.* — Môle et k. o. Thèse Toulouse, 1910.
- Pigeaud et Voron.* — Intérêt de la réaction d'A.-Z. en cas de chorio-é. (Lyon médical, 152, 172-175, 18 août 1933).
- Rouville.* — Ch.-ép. Montpellier, 22 fév. 1928.
- Reeb.* — Soc. d'Obst. et de Gyn. de Strasbourg, 8 nov. 1930 ; Bull., p. 94, 1931.
- Rhenter.* — Môle tolérée jusqu'au voisinage du terme. Lyon, 5 nov. 1925.
- Roessler.* — Ztschrift geburst gynak., 97, p. 89, 1930.
- Schimmel.* — Selt. fall von chorio-epith. (Zentral. f. gynak., 1925).
- Siegmund.* — Zum biologischen Nachweis retinienten chorio-nep. der Mole und des chorionep. aus dem Harn. (Wien. Klin. Wehr., 44, 1045-1048, 14 Aug. 1931).
- Schlagenhauser.* — Zwei fälle von tumoren des chorionep. (Wien. Klin. Woch., 4 mars 1899, n° 18).
- Schæneck.* — A.-Z. reaction in rabbits (Am. J. of obst. and gyn., 23, 712-720, May 1932).
- Schultze et Rhonof.* — Zentralb. f. gynak., 1930, n° 10, p. 578.

Shirai. — Jap. J. obst. and gyn., 14 June 1931.

Schwaitzer. — Chor. ép. malin. (Zentralb. f. gynak., 6 mai 1922).

Thaler. — Sur un ch.-ép. au début (Vienne in Zentralb. gyn., avril 1920).

Trillat. — Un cas de môle consécutive à un chorio-ép. Lyon, 2 fév. 1931.

Vautrain. — Môle et chorio-ép. Nancy, 21 déc. 1921.

Voron. — Un cas de môle diagnostiquée précocement. Lyon, 1^{er} nov. 1922.

Vozza. — An. di obst. e gyn., 53. 267, 322, 31 mars 1931.

Von Velitz. — Weitere studien ueber die spontanherlung der chorio-ep. (Zeitsch. f. geb. u. gyn. E 905, Bd 56, p. 378).

Weill-Spirc. — Thèse Paris, 1927.

321. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1934

